

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-80155

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月26日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/445

識別記号

2 1 1

ABN

ABQ

ABS

ACB

F I

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/445

2 1 1

ABN

ABQ

ABS

ACB

審査請求 未請求 請求項の数 9 F I (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-261096

(22) 出願日

平成9年(1997) 9月10日

(71) 出願人 000109831

トーアエイヨー株式会社

東京都中央区京橋3丁目1番2号

(72) 発明者 後藤 隆雄

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(72) 発明者 馬目 与市

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(72) 発明者 村田 宗子

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(74) 代理人 弁理士 高橋 淳一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なピペリジン誘導体、その製造法およびそれを含有する循環器官用剤

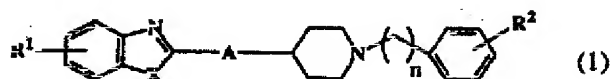
(57) 【要約】

【課題】セロトニン2受容体拮抗作用に基づく循環器官疾患に有用な新規なピペリジン誘導体およびその製造法

の提供。

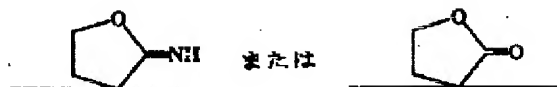
【解決手段】一般式

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、-A-は基-CR<sup>3</sup>(CN)-、

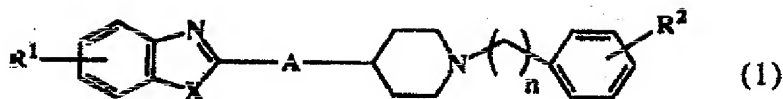
【化2】



を示し、R<sup>3</sup>は直鎖もしくは分岐状の低級アルキル基、高級脂肪族アルキル基、環状アルキル基、環状オキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換もしくは非置換のヒドロキシアルキル基、置換チオアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基またはヒドロキシカルボニルアルキル基を示し、nは1から4の整数を示す)で表されるピペリジン誘導体またはその塩。

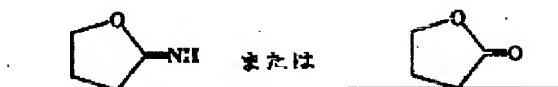
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、 $-A-$ は、基 $-CR^3$  ( $CN$ )

## 【化2】



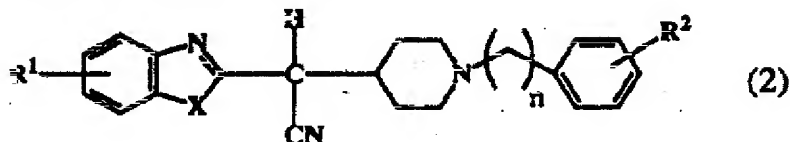
を示し、 $R^3$ は直鎖もしくは分岐状の低級アルキル基、

## 【化1】

高級脂肪族アルキル基、環状アルキル基、環状オキシアリル基、アルケニル基、アルキニル基、置換もしくは非置換のヒドロシアルキル基、置換チオアルキル基、アルコシカルボニルアルキル基またはヒドロシカルボニルアルキル基を示し、nは1から4の整数を示す)で表されるピペリジン誘導体またはその塩。

## 【請求項2】 化合物(1)の合成中間体である一般式(2)

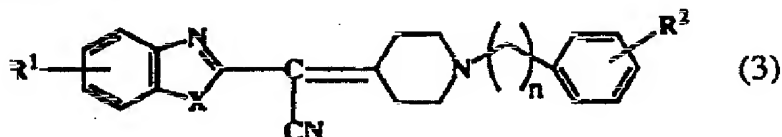
## 【化3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、nは1から4の整数を示す)で表されるピペリジン誘導体またはその塩。

## 【請求項3】 化合物(1)の合成中間体である一般式(3)

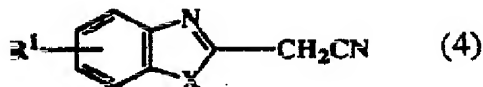
## 【化4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、nは1から4の整数を示す)で表されるピペリジン誘導体またはその塩。

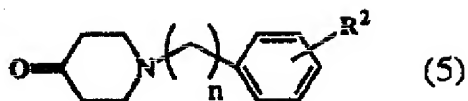
## 【請求項4】 一般式(4)

## 【化5】



(式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示す)で表される化合物と一般式(5)

## 【化6】

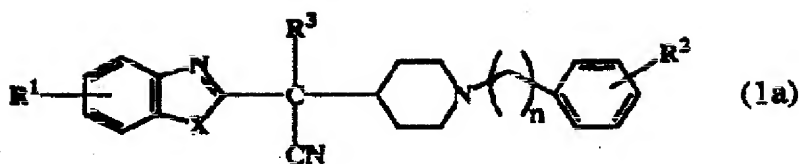


(式中、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、nは1から4の整数を示す)で表される化合物を反応させることを特徴とする、請求項3に記載の一般式(3)で表されるピペリジン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項5】 請求項3に記載の一般式(3)の化合物を還元することを特徴とする、請求項2に記載の一般式(2)で表されるピペリジン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項6】 請求項2に記載の一般式(2)の化合物を塩基の存在下に、 $R^3$  Y (Yはハロゲン原子を示し、 $R^3$  は後記と同義)と反応させることを特徴とする、一般式(1a)

## 【化7】

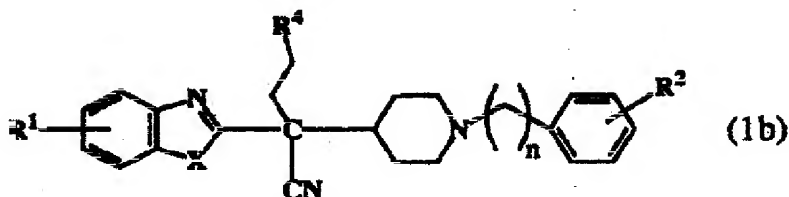


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$ は前記と同義、 $R^3$ は直鎖もしくは分岐状の低級アルキル基、高級脂肪族アルキル基、環状アルキル基、環状オキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換もしくは非置換のヒドロキシアルキル基、置換チオアルキル基、アルコキシカルボニ

ルアルキル基またはヒドロシカルボニルアルキル基を示す)で表されるピペリジン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項7】 一般式(1b)

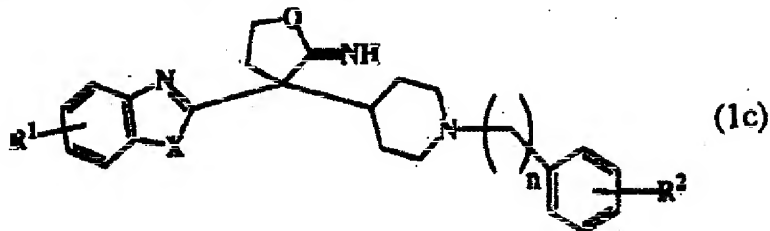
【化8】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 $R^4$ は水酸基、アシルオキシ基またはベンゾイルオキシ基を示し、 $X$ は酸素原子または硫黄原子を示し、 $n$ は1から4の整

数を示す)で表される化合物を塩基の存在下に環化させることを特徴とする、一般式(1c)

【化9】

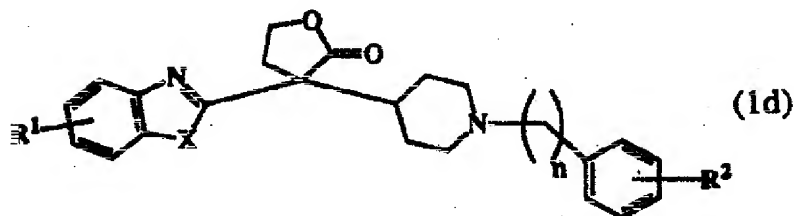


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$ は前記と同義)で表されるピペリジン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項8】 請求項7に記載の一般式(1c)の化合

物を酸の存在下に加水分解することを特徴とする、一般式(1d)

【化10】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$ は前記と同義)で表されるピペリジン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項9】 請求項1に記載のピペリジン誘導体(1)またはその塩を含有する脳血管障害、末梢循環障害等の疾患に有用な循環器官用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規セロトニン受容体拮抗剤および抗血小板薬に関し、さらに詳しくはセロトニン2受容体を強力に阻害し、副作用の少ない新規なピペリジン誘導体またはその塩およびそれを含有する医薬

品に関する。すなわち、本発明のピペリジン誘導体およびその塩は強力なセロトニン2受容体拮抗作用を有し、かつ中枢作用との分離性に優れた化合物であり、特に、経口投与においては強力な血小板凝集抑制作用を有し、また、末梢循環障害モデルに対しても強力な抑制作用が認められ、循環器疾患、例えば不整脈、心不全、狭心症、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血後の血管れん縮等の脳血管障害もしくは脳循環障害、あるいはレイノー症、バージャー病等の末梢循環障害で引き起こされる疾患、高血圧症等の予防および治療用医薬品として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】近年、虚血性循環障害におけるセロトニンの関与が注目されており、狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳梗塞等の虚血性疾患には血栓の関与が大きく、特に動脈での血栓形成には血小板が重要な役割を果たしている。すなわち、動脈硬化病変や内皮障害を起こした血管では血小板凝集が起こり易くなっており、凝集を起こした血管局所の血小板から高濃度のセロトニンが放出され、放出されたセロトニンによって血小板凝集が増強されて血栓が形成されるとともに、セロトニン2受容体を介して強力な血管攣縮が誘発されと考えられている。このため、中枢作用が弱くセロトニン2受容体に対して選択性の高いセロトニン2受容体拮抗剤は、これらの現象を抑制すると考えられ、例えばキナゾリン誘導体であるケタンセリン〔特開昭55-105679号公報〕を始めとして、特開平6-234633号公報、

特開平8-3135号公報、特表平8-507058号公報等にセロトニン2受容体拮抗作用を有する化合物群が開示されている。しかし、末梢選択性および安全性の問題も多く循環器官用剤としての適応の報告例は少ない。

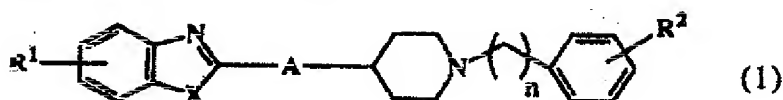
## 【0003】

【発明が解決しようとする問題点】本発明者等は、循環器官用剤としての適用を図るべく、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を示し、かつ中枢作用との分離がなされた新規セロトニン2受容体拮抗剤を見出すべく鋭意検討した結果、本発明を完成した。

## 【0004】

【問題点を解決するための手段】本発明は、一般式(1)

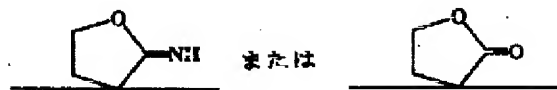
【化11】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、 $-A-$ は基 $-CR^3(CN)$

一、

## 【化12】

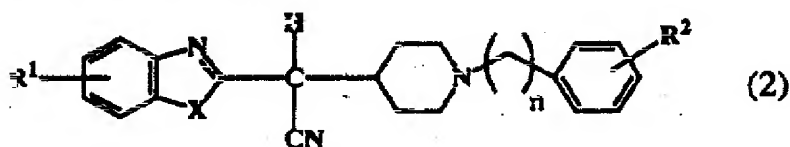


を示し、 $R^3$ は直鎖もしくは分岐状の低級アルキル基、高級脂肪族アルキル基、環状アルキル基、環状オキシアリル基、アルケニル基、アルキニル基、置換もしくは

非置換のヒドロキシアリル基、置換チオアリル基、アルコキシカルボニルアリル基またはヒドロキシカルボニルアリル基を示し、nは1から4の整数を示す)で表されるピペリジン誘導体またはその塩である。一般式(1)に示されるピペリジン誘導体またはその塩には、4級炭素部分に由来する各々の光学異性体も包含される。

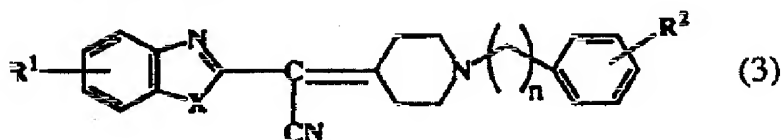
【0005】本発明は、さらに一般式(1)の化合物の製造法、循環器官用剤としての使用並びに一般式(2)

【化13】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Xおよびnは前記と同義)で表される化合物(1)の合成中間体および一般式(3)

【化14】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Xおよびnは前記と同義)で表される化合物(1)の合成中間体に関する。

【0006】化合物(1)～(3)の置換基 $R^1$  および  $R^2$  の低級アルキル基としては、直鎖状、分岐状のいずれをも意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル等の炭素数1ないし6個のものをあげることができ

る。 $R^1$  および  $R^2$  のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子があげられる。 $R^1$  および  $R^2$  の低級アルコキシ基としては、直鎖状、分岐状のいずれをも意味し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1ないし6個のものをあげることができる。

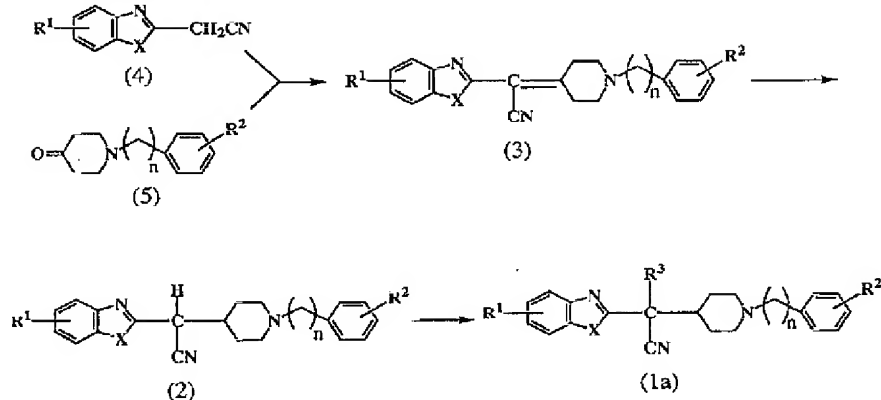
【0007】置換基 $R^3$ の直鎖もしくは分岐状の低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル等の炭素数1ないし6個のものがあげられ、 $R^3$ の高級脂肪族アルキル基としては、例えばオクチル、デシル、ドデシル等の炭素数8ないし12個の直鎖状のアルキル基があげられる。 $R^3$ の環状アルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル環を持つメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル等の炭素数1ないし4個のものがあげられる。 $R^3$ の環状オキシアルキル基としては、例えばオキシラン、テトラヒドロフラン、ピラン環等の環状エーテル環を持つメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル等の炭素数1ないし4個のものがあげられる。 $R^3$ のアルケニル基としては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-ブテニル等の炭素数2ないし5個のものがあげられる。 $R^3$ のアルキニル基としては、例えばプロパルギル、3-ブチニル等の炭素数3ないし5個のものがあげられる。

【0008】 $R^3$ の置換もしくは非置換のヒドロキシアルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル等の炭素数1ないし4個のヒドロキシアルキル基で、該ヒドロキシアルキル基は保護されていてもよく、その保護基としてはメチル、エチ

ル、フェニル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ベンジル、トリメチルシリル、 $tert$ -ブチルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、メタンスルホニル、 $p$ -トルエンスルホニル等の保護基があげられる。 $R^3$ の置換チオアルキル基としては、例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル等の総炭素数2ないし4個のものがあげられる。 $R^3$ のアルコキシカルボニルアルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル等の総炭素数が3ないし5個のものがあげられる。 $R^3$ のヒドロキシカルボニルアルキル基としては、例えばヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピル等があげられる。化合物(1)の塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の酸付加、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、または酢酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸等の有機カルボン酸の酸付加塩があげられる。

【0009】本発明の目的化合物(1)並びにその合成中間体(2)および(3)の製造法を以下に詳細に説明する。一般式(1)で表されるピペリジン誘導体およびその塩は、下記に示す合成ルートで製造することができる。

【化15】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、nは前記と同義)

〔製造法〕商業的に入手可能であるかまたは文献記載の方法によって製造される置換もしくは非置換のアセトニトリル誘導体(4)と、置換もしくは非置換のピペリドン誘導体(5)を反応させることにより、ピペリジニリデン体(3)に誘導することができる。反応に用いる塩基として、例えば水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属、 $n$ -ブチルリチウム、 $sec$ -ブチルリチウム、 $tert$ -ブチルリチウム等のアルカリ金属塩、ナトリウムメチラート、 $tert$ -ブトキシカリウム等のアルコール類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化

物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン等であり、反応温度は0℃ないし溶媒の沸点の範囲を選択することができ、反応は1ないし24時間で完結する。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

【0010】得られた化合物(3)は、接触還元反応に付すことによりピペリジン体(2)に誘導することができる。反応は、例えばメタノール、エタノール等のアル

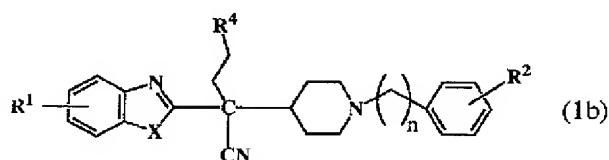
コール、塩化メチレン、クロロホルム、THF等の溶媒中、またはこれらの混合溶媒中、水素雰囲気下にパラジウム炭素、パラジウム黒、ロジウム炭素等の遷移金属触媒の存在下で行われる。反応温度は0℃ないし室温の範囲を選択することができ、必要に応じて触媒量の酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、またはモレキュラーシーブス、硫酸マグネシウム等の脱水剤を加えることもでき、反応は1ないし24時間で完結する。

【0011】得られた化合物(2)は、塩基の存在下に $R^3$ -Y(式中、Yはハロゲン原子を示し、 $R^3$ は前記と同義)と反応させることで4級アルキル化体(1a)に誘導することができる。Yのハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子があげられる。反応に用いる塩基としては、例えば水素化ナト

リウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、ナトリウムアミド等のアミド塩基、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、tert-ブトキシカリウム等のアルカリ金属塩等を用いることができる。反応に用いる溶媒は、THF、DMF、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン等であり、好ましくは1/10量のヘキサメチレンホスホリド(HMPA)を添加し反応するのが望ましい。反応温度は通常室温ないし100℃の範囲を選択することができ、反応は1ないし24時間で完結する。

【0012】得られた4級アルキル化体(1a)の内、一般式(1b)

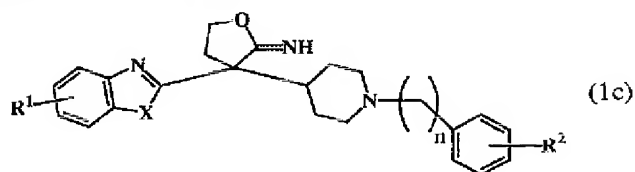
【化16】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、nは前記と同義、 $R^4$ は水酸基、アシルオキシ基、ベンゾイルオキシ基)で表される化合物を、塩基の存在下に環化することで、一般式(1

c)

【化17】

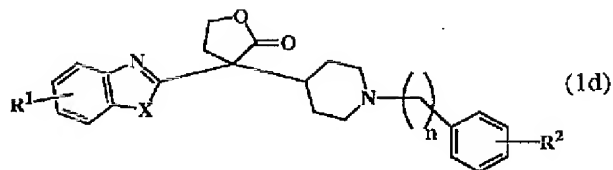


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、nは前記と同義)で表される5員環イミノエーテル体に誘導することができる。反応に用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を用いることができる。反応に用いる溶媒としては、水またはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中で行うのが望ましく、ジエチルエーテル、THF

等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、およびそれらの混合溶媒中で反応しても良い。反応温度は通常0℃ないし室温で行われ、反応は1ないし24時間で完結する。

【0013】得られた5員環イミノエーテル体(1c)を酸の存在下に加水分解することで、一般式(1d)

【化18】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、nは前記と同義)で表される5員環ラクトン体に誘導することができる。反応に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸を用いることができる。反応に用いる溶媒としては、例えば

メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、およびそれらの混合溶媒中で反応するのが望ましい。反応温度は通常室温ないし100℃の範囲を選択することができ、反応は

1ないし24時間で完結する。

【0014】〔作用および発明の効果〕本発明化合物(1)の代表的な化合物のセロトニン2受容体拮抗作用、血小板凝集抑制作用、5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) 誘発性Head-Twitch に対する抑制作用および末梢循環障害モデルに対する抑制作用について以下に詳述する。

\*  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジリデン}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 塩酸塩(化合物A, 実施例1の化合物)

\*  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 塩酸塩(化合物B, 実施例11の化合物)

\*  $\alpha$ -エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 塩酸塩(化合物C, 実施例22の化合物)

\*  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル(化合物D, 実施例26の化合物)

\*  $\alpha$ -(2-メトキシ)エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル(化合物E, 実施例29の化合物)

\*  $\alpha$ -(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル(化合物F, 実施例35の化合物)

\*  $\alpha$ -(2-ヒドロキシ)エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル(化合物G, 実施例40の化合物)

\* 3-(ベンズオキサゾール-2-イル)-3-{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-イミノフラン(化合物H, 実施例42の化合物)

\* 3-(ベンズオキサゾール-2-イル)-3-{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-イミノフラン(化合物I, 実施例48の化合物)

\*  $\alpha$ -(ベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩(化合物J, 実施例49の化合物)

\* 2-(ジメチルアミノ)-1-[{ $\alpha$ -(*m*-メトキシフェネチル)フェノキシ}メチル]エチル ハイドロジェン スクシネート 塩酸塩(対照薬, 塩酸サルボグレラート)

【0015】〔セロトニン2受容体拮抗作用の測定〕Wistar-ST系雄性ラット(体重約220ないし370g)を撲殺後瀉血し、腹側尾動脈を摘出した。この摘出血管に針金を通し、ラセン条片標本(約1.5×3.0mm)を作成した。この標本を37℃のKrebs-Henseleit液を満たしたマグヌス管(10ml)に500mgの負荷をかけ懸垂し、95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気した。張力は、張力トランスジューサー(TB-621T, 日本光電)を用い、圧力アンプ(AP-621G, 日本光電)を介し、インク書きレコーダー(FBR-253A, 東亜電波)に描出して測定した。張力の測定は、1時間の平衡時間の後、セロトニン10<sup>-5</sup>Mで収縮させ、洗浄後45分間隔でセロトニン10<sup>-8</sup>から3×10<sup>-5</sup>Mの累積投与による収縮を2回記録して2回目をコントロールとした。その後、セロトニン収縮を記録する際、セロトニン累積投与開始10分前に被験薬を投与し、セロトニン受容体拮抗作用について測定した。これらの被験薬のセロトニン収縮に対する拮抗作用は、セロトニン3×10<sup>-5</sup>M収縮に対する50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)として表1に示す。表示は、IC<sub>50</sub>値が5.0×10<sup>-7</sup>M以上の場合は+、4.9×10<sup>-7</sup>M以下の場合は++とした。

【0016】

【表1】

## セロトニン2受容体拮抗作用

化合物	I C <sub>50</sub> 値 (M)
A	+
B	++
C	++
D	++
E	+
F	+
G	+
H	++
I	++
J	++
対照薬	++

【0017】〔血小板凝集抑制作用の測定〕血小板凝集測定は、血小板凝集能測定装置 NSBヘマトレーサー601を用いて行った。実験には雄性日本白色系ウサギ（体重2ないし3kg）を用い、血液9容に対し1容の3.8%クエン酸ナトリウムを含有するシリンジを用いて耳介動脈より採血し、900rpmで10分間遠心分離を行った。上清の多血小板血漿（PRP）を採取した後、下層を3000rpmで10分間遠心分離を行い乏血小板血漿（PPP）を得た。得られたPRP中の血小板数をマイクロセルカウンター（Sysmex F-800，東亜医用電子）により測定し、 $3.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$  となるようにPPPにより希釈した。まず、希釈したPRPのcollagen単独による凝集について検討し、単独で凝集を起こさないcollagenの濃度

を確認した。PRP  $220 \mu\text{l}$  に  $\text{CaCl}_2$  溶液  $5 \mu\text{l}$  （終濃度  $2 \mu\text{M}$ ）を加え、 $37^\circ\text{C}$  で1分間放置し、被験薬または対照としての生理食塩液を  $5 \mu\text{l}$  添加した。その2分後に  $5 \mu\text{l}$  のセロトニン溶液（終濃度  $3 \mu\text{M}$ ）、その1分後に単独では凝集を惹起しない濃度のcollagenを添加し、血小板凝集反応を惹起した。この凝集反応に対する抑制効果を測定し、プロビット解析にて50%抑制濃度（I C<sub>50</sub>）を測定した（表2）。表示は、I C<sub>50</sub> 値が  $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$  以上の場合は+、 $9.9 \times 10^{-7} \text{M}$  以下の場合は++とした。

【0018】

【表2】



## 血小板凝集抑制作用

化合物	I C <sub>50</sub> 値
B	+
C	++
D	++
H	++
J	++
対照薬	+

【0019】〔5-HTP誘発性Head-Twitchに対する抑制作用の測定〕薬物の中枢への移行性を確認するため、5-HTP誘発性Head-Twitchに対する抑制作用を検討した。4週齢のICR系雄性マウスに5-HTP 300mg/kgを腹腔内(i.p.)投与し、25分後にさらに被験薬0.03～3mg/kgを静脈内投与して、投与後5分後から出現するHead-Twitch数を計測(20

分間)し、対照群において認められたHead-Twitch数に対する50%抑制用量(ID<sub>50</sub>値)を算出した(表3)。表示は、ID<sub>50</sub>値が1000μg/kg以上の場合は+、999μg/kg以下の場合は++とした。

【0020】

【表3】

## 5-HTP誘発性Head-Twitchに対する抑制作用

化合物	ID <sub>50</sub> 値
D	++
H	++
J	++
対照薬	+

【0021】〔末梢循環障害モデルに対する効果〕Wistar-ST系雄性ラット(体重約80ないし150g)を一夜絶食し、ペントバルビタールナトリウム(30mg/kg, i.p.)にて麻酔を施した。尾部全体を4℃の水に1分間浸し、1分後にKappa-carrageenin溶液(3mg/kg)を大腿静脈に投与した。末梢梗塞の割合をKappa-carrageenin投与1日後に、尾の全長に対する梗塞部の長さを百分率として求めた。被験薬は0.5%トラガ

ントに懸濁し、Kappa-carrageenin投与1時間前に経口投与した。結果は、対照群に認められた梗塞部の割合を50%抑制するに必要な投与量(ID<sub>50</sub>値)で示した(表4)。表示は、ID<sub>50</sub>値が50mg/kg以上の場合は+、10mg/kg以下の場合は++とした。

【0022】

【表4】

## 末梢循環障害モデルに対する抑制作用

化合物	ID <sub>50</sub> 値
H	++
J	++
対照薬	+

【0023】以上の試験結果から明らかなように、一般式(1)に示されるピペリジン誘導体およびその塩は、ラット摘出血管を用いるセロトニン2受容体拮抗作用では対照薬と同等かそれ以上の活性を有し、ウサギ血小板のセロトニン+collagen誘発による凝集反応および末梢循環障害モデルを用いた試験に対しても対照薬より強力な効果を示し、血小板および末梢に対する高い選択性を有する。また、ラットにおける一般症状観察においては、300mg/kg, p.o.でも中枢抑制による症状は認められず安全性の高い化合物である。

【0024】本発明の一般式(1)に示されるピペリジン誘導体およびその塩は、強力なセロトニン2受容体拮抗活性を有し作用選択性に優れていることから、循環器疾患、例えば高血圧症、虚血性心疾患、脳血管障害あるいは末梢循環障害で引き起こされる疾患等の予防および治療薬として有用である。化合物(1)およびその塩はそれ自体、あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なるが、例えば成人に投与する場合、経口投与で1日量1ないし200mg、静脈内投与では1日量0.5ないし50mgで、これは1ないし3回に分けて投与することが好ましい。

## 【0025】

【実施例】以下、本発明の化合物を実施例をあげ説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。  
実施例1  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジリデン}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル塩酸塩

1) ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 6.32g (40mmol) をトルエン52ml に溶解し、氷冷撹拌下に60%NaH 1.92g (1.2e.q.) を加え室温で30分間撹拌した。次いで、氷冷撹拌下に1-(2-フェネチル)-4-ピペリドン9.75g (1.2e.q.) のトルエン溶液を滴下し加え室温で1時間撹拌した。反応後、反応混合物を氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状の残渣をエタノールより結晶化させ、得られた帯黄色粉

末をエタノール中、塩化水素/エーテルと処理することにより、融点189~191℃(分解)の無色粉末として表題化合物10.6g (69.8%)を得た。

IR  $\nu$ KBr: 2808, 2225, 1602, 1552, 1496, 1452, 1246, 1134, 1118, 1018, 758, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43-3.10 (10H, m), 3.37 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.24 (5H, s), 7.00-7.84 (4H, m).

2) ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 1.26g (8mmol) をベンゼン15ml に溶解し、氷冷撹拌下に $\text{NaNH}_2\text{O}$  0.38g (1.2e.q.) を加え室温で30分間撹拌した。次いで、氷冷撹拌下に1-(2-フェネチル)-4-ピペリドン1.95g (1.2e.q.) のトルエン溶液を滴下し加え室温で1時間撹拌した。反応後、反応混合物を氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状の残渣をエタノールより結晶化させ、1)と同様に処理することにより表題化合物1.71g (56.3%)を得た。

3) ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 0.63g (4mmol) をTHF 20ml に溶解し、氷冷撹拌下に $\text{NaOH}$  0.19g (1.2e.q.) を加え室温で撹拌した。次いで、氷冷撹拌下に1-(2-フェネチル)-4-ピペリドン0.98g (1.2e.q.) を加え、1)および2)と同様に反応させ、後処理することにより表題化合物を得た。

【0026】実施例2  $\alpha$ -[1-{2-(3,4-ジメトキシ)フェネチル}-4-ピペリジリデン]ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 1.55g (9.81mmol) をトルエン50ml に溶解し、氷冷撹拌下に60%NaH 0.59g (1.5e.q.) を加え室温で1時間撹拌した。次いで、氷冷撹拌下に1-{2-(3,4-ジメトキシ)フェネチル}-4-ピペリドン2.58g (1e.q.) のトルエン溶液を滴下し加え室温で3時間撹拌した。反応後、実施例1と同様に処理し、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製後、メタノールで再結晶することにより、帯黄色粉末として融点133~134℃の表題化合物1.76g (44.

5%)を得た。

IR<sub>KBr</sub>: 3064, 2932, 2816, 2228, 1604, 1548, 1518, 1452, 1264, 1232, 1139, 1024, 760, 746 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43-3.08 (10H, m), 3.36 (2H, t, J=6Hz), 3.84 (6H, s), 6.77 (3H, s), 7.10-7.85 (4H, m).

【0027】実施例3 α-{1-(3-フェニル)プロピル-4-ピペリジリデン}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル465mg (2.95mmol)をトルエン5mlに溶解し、氷冷撹拌下に60%NaH141mg (1.2e.q.)を加え室温で1時間撹拌した。次いで、氷冷撹拌下に1-(3-フェニル)プロピル-4-ピペリドン640mg (2.95mmol)のトルエン溶液(5ml)を滴下し加え室温で1時間撹拌した。反応後、反応混合物を氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状の残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より帯黄色油状物として表題化合物800mg (75.6%)を得た。

IR<sub>neat</sub>: 2936, 2808, 2240, 1600, 1552, 1516, 1472, 1452, 1374, 1348, 1326, 1304, 1242, 1196, 1124, 1004, 760, 746, 700 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-2.13 (2H, m), 2.25-3.06 (10H, m), 3.15-3.56 (2H, m), 7.23 (5H, s), 7.00-7.82 (4H, m).

【0028】実施例4 α-{1-(4-フェニル)ブチル-4-ピペリジリデン}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルと1-(4-フェニル)ブチル-4-ピペリドンを実施例3の方法に準じて反応することにより、表題化合物を得た。  
収率: 60.7%

帯黄色油状物

IR<sub>neat</sub>: 2936, 2808, 2235, 1604, 1452, 1242, 746, 700 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.90 (4H, m), 2.20-3.05 (10H, m), 3.33 (2H, t, J=6Hz), 7.23 (5H, s), 7.00-7.82 (4H, m).

【0029】実施例5 α-(1-ベンジル-4-ピペリジリデン)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルと1-ベンジル-4-ピペリドンを実施例3の方法に準じて反応することにより、表題化合物を得た。

収率: 17.4%

帯黄色油状物

IR<sub>neat</sub>: 3024, 2948, 2904, 2804, 2764, 2228, 1644, 1604, 1554, 1536, 1516, 1494, 1472, 1452, 1392, 1364, 1348, 1330, 1290, 1244, 1206, 1178, 1124, 1072, 1014, 992, 744, 700 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43-3.10 (6H, m), 3.35 (2H, t, J=6Hz), 3.58 (2H, s), 7.32 (5H, s), 7.00-7.80 (4H, m).

【0030】実施例6 α-{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジリデン}-5-メチルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

5-メチルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルと1-(2-フェネチル)-4-ピペリドンを実施例3の方法に準じて反応することにより、表題化合物を得た。

収率: 34.5%

帯黄色粉末: 融点112~113℃

IR<sub>KBr</sub>: 2948, 2804, 2764, 2228, 1598, 1548, 1480, 1454, 1434, 1372, 1294, 1260, 1184, 1124, 1018, 990, 928, 864, 806, 750, 696 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.31-3.06 (10H, m), 2.46 (3H, s), 3.35 (2H, d, J=6Hz), 7.05-7.72 (3H, m), 7.24 (5H, s).

【0031】実施例7 α-{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジリデン}-5-クロルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

5-クロルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルと1-(2-フェネチル)-4-ピペリドンを実施例3の方法に準じて反応することにより、表題化合物を得た。

収率: 32.4%

帯黄色粉末: 融点113~114℃

IR<sub>KBr</sub>: 2932, 2804, 2224, 1596, 1548, 1450, 1426, 1370, 1254, 1180, 1124, 1078, 1054, 1078, 916, 808, 750, 698, 670 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45-3.06 (10H, m), 3.35 (2H, t, J=6Hz), 6.95-7.86 (3H, m), 7.23 (5H, s).

【0032】実施例8 α-{1-(2-フェネチル)}

ー4-ピペリジリデン}ー5-メトキシベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリル

5-メトキシベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリルと1-(2-フェネチル)ー4-ピペリドンを実施例3の方法に準じて反応することにより、表題化合物を得た。

収率：20.5%

帯黄色粉末：融点112~113℃

IR $\nu$ KBr：2960, 2772, 2228, 1606, 1548, 1482, 1440, 1372, 1276, 1182, 1152, 1114, 1020, 990, 868, 806, 696 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ：2.42-3.43 (10H, m), 3.15-3.44 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.85-7.58 (3H, m), 7.22 (5H, s).

【0033】実施例9  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)ー4-ピペリジリデン}ー5,6-ジメトキシベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリル

5,6-ジメトキシベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリルと1-(2-フェネチル)ー4-ピペリドンを実施例3の方法に準じて反応することにより、表題化合物を得た。

収率：28.7%

黄色船状物

IR $\nu$ neat：2948, 2768, 2228, 1604, 1554, 1538, 1526, 1490, 1452, 1392, 1364, 1290, 1244, 1200, 1178, 1123, 1072, 992, 744, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

mass：404 ( $\text{M}^+$ ).

【0034】実施例10  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)ー4-ピペリジリデン}ベンゾチアゾールー2-イルアセトニトリル

ベンゾチアゾールー2-イルアセトニトリル1.50g (8.61mmol)をキシレン10mlに溶解し、氷冷撹拌下に60%NaH1.92g (1.2e.q.)を加え室温で30分間撹拌した。次いで、氷冷撹拌下に1-(2-フェネチル)ー4-ピペリドン2.1g (1.2e.q.)のキシレン溶液を滴下し加え室温で1時間撹拌した。反応後、反応混合物を氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状の残査をエタノールより結晶化することにより、融点94~95℃の帯黄色粉末として表題化合物1.50g (48.5%)を得た。

IR $\nu$ KBr：3464, 2972, 2944, 2920, 2812, 2760, 2222, 1584, 1496, 1370, 1122, 980, 754, 746, 726, 698 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ：2.42-3.03 (10H, m), 3.25 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.22 (5H, s), 7.00-8.12 (4H, m).

塩酸塩：融点191~193℃(分解)

【0035】実施例11  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)ー4-ピペリジリ}ベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリル

1)  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)ー4-ピペリジリ}ベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリル7.4g (21.5mmol)をメタノールに懸濁し、10%Pd-C1.0gを用いて一昼夜常圧接触還元反応に付した。反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた帯黄色固形の残査をエタノールより再結晶することにより、融点116~117℃の帯黄色プリズム状晶として表題化合物5.52g (74.4%)を得た。  
IR $\nu$ KBr：3100, 3084, 3060, 3024, 2944, 2924, 2852, 2808, 2780, 2684, 2248, 1612, 1574, 1496, 1472, 1450, 1376, 1238, 1160, 1138, 1064, 970, 750, 698, 498 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ：1.35-3.18 (13H, m), 4.08 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19 (5H, s), 7.10-7.80 (4H, m).

塩酸塩：融点215~217℃(分解)

IR $\nu$ KBr：2926, 2866, 2632, 2512, 2458, 2398, 1614, 1572, 1497, 1476, 1452, 1413, 1239, 1155, 972, 954, 762, 750, 726, 696 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO)  $\delta$ ：1.73-3.85 (13H, m), 4.32 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.25 (5H, s), 7.00-7.82 (4H, m).

2)  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)ー4-ピペリジリ}ベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリルをメタノール中、触媒量のPtO<sub>2</sub>を用いて一昼夜常圧接触還元反応に付すことによっても得られた。

【0036】実施例12  $\alpha$ -[1-{2-(3,4-ジメトキシ)フェネチル}ー4-ピペリジリ]ベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -[1-{2-(3,4-ジメトキシ)フェネチル}ー4-ピペリジリ]ベンズオキサゾールー2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて常圧接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率：80.6%

帯黄色船状物

IR $\nu$ neat：3010, 2926, 2806, 2248, 1611, 1590, 1572, 1515, 1455, 1260, 1236, 1143, 1104, 1029, 846, 807, 747 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-3.21 (13H, m), 3.84 (6H, s), 4.12 (1H, d, J=7Hz), 6.73 (3H, s), 7.10-7.83 (4H, m).

1/2フマル酸塩: 融点189~190°C

【0037】実施例13  $\alpha$ -(1-ベンジル-4-ビペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル塩酸塩

$\alpha$ -(1-ベンジル-4-ビペリジリデン)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付し、塩酸塩を形成することにより、表題化合物を得た。

収率: 67.8%

無色粉末: 融点217~220°C(分解)

IR  $\nu$  KBr: 3428, 2924, 2836, 2632, 2524, 2252, 1614, 1572, 1454, 1436, 1240, 946, 924, 764, 748, 734, 700cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-2.90 (5H, m), 3.10-3.78 (3H, m), 4.00-4.32 (1H, m), 4.13 (2H, s), 7.00-7.85 (9H, m).

【0038】実施例14  $\alpha$ -(1-(3-フェニル)プロピル-4-ビペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(1-(3-フェニル)プロピル-4-ビペリジリデン)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率: 62.5%

黄色油状物

IR  $\nu$  neat: 3024, 2940, 2856, 2808, 2772, 2250, 1614, 1570, 1496, 1468, 1454, 1376, 1344, 1280, 1240, 1144, 1106, 1002, 844, 748, 700cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-3.10 (15H, m), 4.08 (1H, d, J=7Hz), 7.19 (5H, s), 7.00-7.80 (4H, m).

塩酸塩: 融点180~182°C(分解)

【0039】実施例15  $\alpha$ -(1-(4-フェニル)ブチル-4-ビペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(1-(4-フェニル)ブチル-4-ビペリジリデン)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率: 62.3%

黄色油状物

IR  $\nu$  neat: 2936, 2856, 2800, 276

4, 2265, 1454, 1242, 748, 696cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-3.10 (17H, m), 4.08 (1H, d, J=6Hz), 7.18 (5H, s), 7.00-7.84 (4H, m).

塩酸塩: 融点198~200°C(分解)

【0040】実施例16  $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-5-メチルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジリデン)-5-メチルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率: 79.7%

無色粉末: 融点87~88°C

IR  $\nu$ : KBr: 2928, 2856, 2812, 2252, 1574, 1496, 1482, 1474, 1446, 1376, 1358, 1334, 1314, 1280, 1270, 1258, 1168, 1132, 1110, 1100, 972, 916, 884, 792, 772, 746, 698cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-3.21 (13H, m), 2.46 (3H, s), 4.06 (1H, d, J=6Hz), 6.87-7.75 (3H, m), 7.20 (5H, s).

【0041】実施例17  $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-5-クロルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジリデン)-5-クロルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率: 65.1%

帯黄色飴状物

IR  $\nu$  neat: 2940, 2808, 2772, 2248, 1604, 1568, 1496, 1452, 1428, 1374, 1348, 1230, 1168, 1152, 1130, 1114, 1054, 978, 922, 866, 806, 750, 700cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35-3.20 (13H, m), 4.07 (1H, d, J=6Hz), 6.83-7.79 (3H, m), 7.24 (5H, s).

【0042】実施例18  $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-5-メトキシベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジリデン)-5-メトキシベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率: 66.8%

無色粉末：102～103℃

IR $\nu$ KBr：2936, 2808, 2772, 2252, 1572, 1484, 1446, 1374, 1200, 1190, 1168, 1146, 1134, 1064, 1020, 982, 834, 810, 746, 698 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33-3.21 (13H, m), 3.85 (3H, s), 4.04 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.84-7.56 (4H, m), 7.21 (5H, s).

【0043】実施例19  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}-5,6-ジメトキシベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジリデン}-5,6-ジメトキシベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリルを実施例11の方法に準じて接触還元反応に付すことにより、表題化合物を得た。

収率：56.8%

黄色結状物

IR $\nu$ neat：2938, 2808, 2772, 2250, 1568, 1496, 1452, 1428, 1374, 1232, 1168, 1146, 1132, 1054, 978, 806, 750, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

mass：406 ( $M^+$ ).

【0044】実施例20  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンゾチアゾール-2-イルアセトニトリル 塩酸塩

$\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジリデン}ベンゾチアゾール-2-イルアセトニトリル1.50g (4.17mmol)を実施例11の方法に準じて接触還元反応に付し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後(400mg (26.7%))、常法により塩化水素/エーテルで塩酸塩を形成させ、融点215～217℃(分解)の無色粉末として表題化合物0.19g (11.4%)を得た。

IR $\nu$ KBr：2944, 2684, 2520, 2260, 1510, 1498, 1454, 1434, 1312, 1050, 952, 762, 730, 698 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.86 (13H, m), 4.17 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.23 (5H, s), 7.35-8.15 (4H, m).

【0045】実施例21  $\alpha$ -イソプロピル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 塩酸塩

$\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル2.76g (8mmol)をトルエン40mlに溶解し、氷冷撹拌下に $\text{NaNH}_2$ 6.87mg (2.2e.q.)を加え100～110℃で1時間加熱撹拌した。冷後、氷冷しながらイソプロピルブロミド1.97g (16mmol)を滴下し加え120

℃で20時間加熱撹拌した。反応後、氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より、黄色結状物として遊離塩基475mg (15.3%)を得た。得られた遊離塩基をエーテルに溶解し、塩化水素/エーテルで塩酸塩を形成させ、融点227～230℃(分解)の表題化合物372mg (11.0%)を得た。

IR $\nu$ KBr：2962, 2932, 2508, 2450, 2385, 2250, 1610, 1560, 1472, 1455, 1235, 743, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.83-3.45 (13H, m), 3.45-3.80 (1H, m), 7.23 (5H, s), 7.00-7.86 (4H, m).

【0046】実施例22  $\alpha$ -エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル1.0g (2.9mmol)をトルエン30mlに溶解し、氷冷撹拌下に $\text{NaNH}_2$ 2.49mg (2.2e.q.)を加え80℃で3時間加熱撹拌した。冷後、氷冷しながらエチルブロミド1.20g (4e.q.)を滴下し加え120℃で8時間加熱撹拌した。反応後、実施例21と同様に処理することにより、帯黄色粉末として融点128～131℃の表題化合物555mg (51.2%)を得た。

IR $\nu$ KBr：2952, 2932, 2852, 2800, 1452, 1334, 1240, 1160, 1132, 1114, 1104, 982, 762, 744, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30-3.24 (15H, m), 7.18 (5H, s), 7.00-7.83 (4H, m).

塩酸塩：融点221～224℃(分解)

【0047】実施例23  $\alpha$ -デシル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル5.17mg (1.5mmol)とデシルブロミド730mg (2.2e.q.)を実施例21と同様に反応することにより、帯黄色油状物として表題化合物359mg (49.4%)を得た。

IR $\nu$ neat：2924, 2852, 1454, 1240, 924, 748, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.70-0.98 (3H, bs), 0.98-3.23 (31H, m), 7.20 (5H, m), 7.00-7.84 (4H, m).

塩酸塩：融点200～202℃（分解）

【0048】実施例24  $\alpha$ -エトキシカルボニルメチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル0.52g (1.5mmol) とエチルプロモアセテート0.55g (2.2e.q.) を実施例21と同様に反応することにより、融点104～105℃の無色粉末として表題化合物415mg (64.1%) を得た。

IR $\nu$ KBr: 2944, 2808, 2776, 2250, 1736, 1564, 1468, 1454, 1374, 1342, 1284, 1240, 1198, 1170, 1166, 1024, 748, 700cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J=7Hz), 1.37-3.38 (15H, m), 4.09 (2H, q, J=7Hz), 7.18 (5H, s), 7.00-7.82 (4H, m).

1/2フマル酸塩：融点201～204℃（分解）

【0049】実施例25  $\alpha$ -シアノ- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルプロピオン酸

$\alpha$ -エトキシカルボニルメチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル100mg (0.23mmol) を3mlのエタノールに溶解し、室温撹拌下に1.5e.q.の10%NaOH溶液を滴下し加え2時間室温で撹拌した。反応後、エタノールを減圧下に留去し、得られた残査を水に溶解し、pH4.5に調整後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残査をエタノール-エーテルで再結晶することにより、融点247～248℃（分解）の無色粉末として表題化合物70.1mg (75.5%) を得た。

IR $\nu$ KBr: 2940, 2644, 2568, 1700, 1610, 1562, 1492, 1474, 1454, 1390, 1242, 1198, 1170, 1056, 1030, 974, 956, 938, 794, 746, 700cm<sup>-1</sup>.

mass: 404 (M<sup>+</sup>).

【0050】実施例26  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

1)  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル3.44g (10mmol) をトルエン70mlに溶解し、氷冷撹拌下にNaNH<sub>2</sub>858mg (2.2e.q.) を加え50℃で1時間加熱撹拌した。冷後、HMPA2.5mlを加えた後、氷冷撹拌下にプロモエチルアセテート3.68g (2.2e.q.) を滴下し加え50℃で5時間加熱撹拌し

た。冷後、氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残査を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶することにより、融点125～126℃の無色プリズム状晶として表題化合物3.01g (69.8%) を得た。

IR $\nu$ KBr: 2944, 2804, 2760, 1776, 1744, 1702, 1454, 1370, 1242, 1220, 1054, 756, 742, 704cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33-3.27 (15H, m), 1.63 (3H, s), 4.05-4.43 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.10-7.85 (4H, m).

2)  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル1.03g (3mmol) をトルエン70mlに溶解し、氷冷撹拌下に60%NaH264mg (2.2e.q.) を加え80℃で2時間加熱撹拌した。冷後、HMPA2.5mlを加えた後、氷冷撹拌下にプロモエチルアセテート1.34g (2.2e.q.) を滴下し加え60℃で10時間加熱撹拌することによっても得られた。

3)  $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル1.03g (3mmol) をベンゼン70mlに溶解し、氷冷撹拌下にNaNH<sub>2</sub>257mg (2.2e.q.) を加え50℃で1時間加熱撹拌した。冷後、HMPA2.5mlを加えた後、氷冷撹拌下にプロモエチルアセテート1.34g (2.2e.q.) を滴下し加え60℃で6時間加熱撹拌することによっても得られた。

【0051】実施例26と同様にして実施例27～39の化合物を得た。

実施例27  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -[1-{2-(3,4-ジメトキシ)フェネチル}-4-ピペリジル]ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 37.7%

帯黄色油状物

IR $\nu$ neat: 2940, 2808, 2772, 2244, 1742, 1610, 1592, 1564, 1516, 1454, 1370, 1240, 1142, 1030, 762, 750cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30-3.25 (15H, m), 1.63 (3H, s), 3.83 (6H, s), 4.06-4.43 (2H, m), 6.72 (3H, s), 7.08-6.85 (4H, m).

1/2フマル酸塩：融点146～147℃

【0052】実施例28  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル}ベンズチアゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 67.6%

無色粉末: 融点104~105°C

IR $\nu$ KBr: 3028, 2948, 2800, 2764, 2230, 1740, 1504, 1454, 1434, 1368, 1242, 1226, 1066, 752, 724, 706 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-3.27 (15H, m), 1.83 (3H, s), 3.95-4.32 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.33-8.13 (4H, m).

【0053】実施例29  $\alpha$ -(2-メトキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 17.8%

帯黄色粉末: 融点87~88°C

IR $\nu$ KBr: 3024, 2936, 2812, 2776, 2240, 1610, 1564, 1454, 1240, 1120, 750, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-3.68 (17H, m), 3.14 (3H, s), 7.20 (5H, s), 7.00-7.83 (4H, m).

【0054】実施例30  $\alpha$ -(2-メチルチオ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 52.8%

黄色粉末: 融点103~104°C

IR $\nu$ KBr: 2940, 2920, 2250, 1608, 1564, 1452, 1255, 1238, 1158, 1118, 760, 748, 694 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14-3.23 (15H, m), 2.07 (3H, s), 7.18 (5H, s), 7.10-7.80 (4H, m).

【0055】実施例31  $\alpha$ -エポキシプロピル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 29.6%

無色粉末: 融点109~110°C

IR $\nu$ KBr: 3064, 3024, 2964, 2936, 2808, 2768, 2244, 1610, 1562, 1454, 1372, 1344, 1242, 1122, 1008, 846, 750, 698 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-3.27 (18H, m), 7.18 (5H, s), 7.10-7.88 (4H, m).

【0056】実施例32  $\alpha$ -アリル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 71.2%

帯黄色油状物

IR $\nu$ neat: 3024, 2944, 2808, 277

2, 2240, 1610, 1564, 1468, 1454, 1372, 1346, 1240, 1172, 1144, 1128, 1104, 1002, 988, 930, 746, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-3.25 (15H, m), 4.98-5.34 (2H, m), 5.52-5.93 (1H, m), 7.19 (5H, s), 7.10-7.82 (4H, m).

1/2フマル酸塩: 融点198~200°C (分解)

【0057】実施例33  $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)- $\alpha$ -プロパルギルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 30.0%

微黄色粉末: 融点153~155°C

IR $\nu$ KBr: 3288, 2940, 2804, 2764, 2242, 1610, 1568, 1454, 1370, 1342, 1306, 1252, 1238, 1168, 1150, 1118, 1106, 1026, 988, 786, 766, 754, 702, 676 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35-2.89 (13H, m), 2.89-3.27 (3H, m), 7.19 (5H, s), 7.10-7.85 (4H, m).

【0058】実施例34  $\alpha$ -(3-ベンゾイルオキシ)プロピル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 62.6%

無色粉末: 融点143~145°C

IR $\nu$ KBr: 2932, 2804, 2772, 2240, 1712, 1612, 1602, 1568, 1474, 1454, 1284, 1270, 1118, 962, 746, 712, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-3.25 (17H, m), 4.35 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.18 (5H, s), 7.10-7.85 (7H, m), 7.85-8.18 (2H, m).

【0059】実施例35  $\alpha$ -(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 42.3%

帯黄色粉末: 融点137~138°C

IR $\nu$ KBr: 2944, 2884, 2796, 2760, 2236, 1612, 1568, 1440, 1220, 1136, 1120, 1068, 1036, 1022, 988, 974, 870, 762, 750, 608 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-4.13 (21H, m), 4.42 (1H, br), 7.18 (5H, s), 7.00-7.86 (4H, m).



【0060】実施例36  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-5-メチルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 29.4%

帯黄色粉末: 融点124~125℃

IR $\nu$ KBr: 2940, 2804, 2760, 2240, 1742, 1598, 1564, 1482, 1452, 1368, 1262, 1238, 1224, 1160, 1052, 796, 756, 706 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65 (3H, s), 1.34-3.24 (15H, m), 2.45 (3H, s), 4.03-4.41 (2H, m), 7.19 (5H, s), 7.10-7.63 (3H, m).

【0061】実施例37  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-5-クロルベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 29.5%

帯黄色油状物

IR $\nu$ neat: 2948, 2808, 2244, 1744, 1604, 1562, 1496, 1452, 1372, 1226, 1118, 1084, 804, 746, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66 (3H, s), 1.34-3.25 (15H, m), 4.03-4.34 (2H, m), 7.19 (5H, s), 7.08-7.78 (3H, m).

【0062】実施例38  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-5-メトキシベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 44.2%

帯黄色油状物

IR $\nu$ neat: 2944, 2808, 2244, 1744, 1612, 1564, 1484, 1430, 1370, 1238, 1196, 1150, 1026, 982, 840, 754, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67 (3H, s), 1.34-3.24 (15H, m), 3.84 (3H, s), 4.03-4.38 (2H, m), 7.24 (5H, s), 7.08-7.65 (3H, m).

【0063】実施例39  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-5,6-ジメトキシベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

収率: 38.6%

帯黄色油状物

IR $\nu$ neat: 2946, 2808, 2244, 1742, 1610, 1562, 1486, 1430, 137

2, 1230, 1198, 1150, 1024, 980, 804, 746, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

mass: 492 ( $\text{M}^+$ ).

【0064】実施例40  $\alpha$ -(2-ヒドロキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 0.2g (0.42mmol) にメタノール3ml およびクロロホルム1ml を加え溶解後、室温攪拌下に0.5mlの20%塩化水素/エーテルを加え1.5時間攪拌した。反応後、エーテルを加え析出した結晶を濾取し、遊離操作を行うことにより融点188~189℃の無色粉末として表題化合物99mg (60.9%)を得た。

IR $\nu$ KBr: 3208, 3064, 3020, 2936, 2856, 2808, 2244, 1610, 1564, 1454, 1372, 1240, 1166, 1114, 1048, 1014, 996, 980, 750, 698 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-3.27 (15H, m), 3.82 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.17 (5H, s), 7.00-7.82 (4H, m).

塩酸塩: 融点218~219℃

p-トルエンスルホン酸塩: 融点216~217℃

【0065】実施例41  $\alpha$ -(3-ヒドロキシ)プロピル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル

$\alpha$ -(3-ベンゾイルオキシ)プロピル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ピペリジル)-ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル 200mg (0.4mmol) を4mlに溶解し、5%水酸化ナトリウム溶液1mlを加え室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、融点178~179℃の無色粉末として表題化合物128mg (80.5%)を得た。

IR $\nu$ KBr: 3164, 2928, 2880, 2860, 2816, 2780, 2240, 1570, 1454, 1376, 1346, 1242, 1168, 1120, 1102, 1056, 1004, 966, 760, 744, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-3.24 (17H, m), 1.57 (1H, br), 3.66 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19 (5H, s), 7.10-7.85 (4H, m).

【0066】実施例42 3-(ベンズオキサゾール-2-イル)-3-(1-(2-フェネチル)-4-ピペ

リジル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

1)  $\alpha$ -(2-アセチルオキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル5.00 g (11.6 mmol) をメタノール150 mlに溶解し、室温攪拌下に炭酸カリウム1.92 g (1.2 e.q.)を加え1時間室温攪拌した。反応後、メタノールを減圧留去し、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固形の残査を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶することにより、融点153~154℃の無色針状晶として表題化合物3.91 g (86.5%)を得た。

IR<sub>KBr</sub>: 3288, 2924, 2764, 1694, 1552, 1454, 1392, 1370, 1284, 1266, 1244, 1232, 1100, 1076, 1020, 986, 952, 936, 912, 760, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16-3.28 (15H, m), 4.12-4.53 (2H, m), 7.19 (5H, s), 7.06-7.83 (4H, m).

2)  $\alpha$ -(2-ヒドロキシ)エチル- $\alpha$ -(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)ベンズオキサゾール-2-イルアセトニトリル426 mg (1 mmol) をメタノール50 mlに溶解し、室温攪拌下に炭酸カリウム207 mg (1.5 e.q.)を加え、2時間室温で攪拌した。反応後、1)と同様に処理することにより、表題化合物320 mg (82.2%)を得た。

【0067】実施例42と同様にして実施例43~48の化合物を得た。

実施例43 3-(ベンズオキサゾール-2-イル)-3-[1-(2-(3,4-ジメトキシフェネチル))-4-ビペリジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

収率: 94.1%

帯黄色アモルファス状物; 融点57~58℃

IR<sub>neat</sub>: 3286, 2938, 2806, 2770, 1686, 1608, 1593, 1554, 1515, 1455, 1419, 1374, 1341, 1263, 1239, 1143, 1095, 1029, 987, 942, 906, 852, 804, 747 cm<sup>-1</sup>.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23-3.34 (15H, m), 3.93 (6H, s), 4.20-4.53 (2H, m), 6.66 (3H, s), 7.18-7.80 (4H, m).

【0068】実施例44 3-(5-メチルベンズオキサゾール-2-イル)-3-(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

収率: 62.1%

帯黄色粉末; 融点102~103℃

IR<sub>KBr</sub>: 3284, 2932, 2792, 1688, 1554, 1482, 1482, 1388, 1280, 1264, 1224, 1178, 1024, 986, 932, 862, 806, 744, 698 cm<sup>-1</sup>.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27-3.34 (15H, m), 2.44 (3H, s), 4.13-4.56 (2H, m), 7.18 (5H, s), 7.03-7.86 (3H, m).

【0069】実施例45 3-(5-クロルベンズオキサゾール-2-イル)-3-(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

収率: 87.1%

帯黄色油状物

IR<sub>neat</sub>: 3280, 2932, 2772, 1686, 1602, 1552, 1452, 1372, 1256, 1226, 1118, 1084, 922, 804, 746, 700 cm<sup>-1</sup>.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20-3.23 (15H, m), 4.13-4.40 (2H, m), 7.19 (5H, s), 7.03-7.76 (3H, m).

【0070】実施例46 3-(5-メトキシベンズオキサゾール-2-イル)-3-(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

収率: 37.2%

帯黄色粉末; 融点142~143℃

IR<sub>KBr</sub>: 3280, 2936, 2792, 1684, 1614, 1554, 1484, 1440, 1278, 1254, 1192, 1150, 1082, 1024, 858, 828, 746, 698 cm<sup>-1</sup>.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03-3.23 (15H, m), 3.79 (3H, s), 4.03-4.45 (2H, m), 7.16 (5H, s), 6.74-7.64 (3H, m).

【0071】実施例47 3-(5,6-ジメトキシベンズオキサゾール-2-イル)-3-(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

収率: 46.3%

帯黄色粉末; 融点124~126℃

IR<sub>KBr</sub>: 2934, 2790, 1686, 1550, 1478, 1442, 1254, 1192, 1150, 1026, 854, 744, 698 cm<sup>-1</sup>. mass: 450 (M<sup>+</sup>).

【0072】実施例48 3-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(1-(2-フェネチル)-4-ビペリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン。

収率：71.2%

無色粉末：融点163~164℃

IR $\nu$ KBr: 3283, 3064, 3020, 2996, 2932, 2804, 2772, 1696, 1494, 1440, 1378, 1344, 1270, 1254, 1242, 1096, 990, 944, 902, 840, 756, 728, 702 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-3.43 (15H, m), 4.10-4.43 (2H, m), 7.19 (5H, s), 7.10-8.04 (4H, m).

【0073】実施例49  $\alpha$ -(ベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩

3-(ベンズオキサゾール-2-イル)-3-{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-イミノフラン500mg (1.28 mmol) をクロロホルム2mlに溶解し、16%塩化水素/エーテル5mlおよびエタノール2mlを加え室温で一晩攪拌した。次いで、析出した結晶を濾取すると融点264~266℃(分解)の無色粉末として408mg (74.4%)の表題化合物を得た。

遊離塩基：融点163~164℃

IR $\nu$ KBr: 3058, 2926, 2638, 2452, 2398, 1770, 1608, 1557, 1476, 1455, 1377, 1239, 1218, 1170, 1155, 1086, 1023, 954, 789, 750, 699 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.57-3.46 (13H, m), 3.46-3.91 (2H, m), 4.38-4.74 (2H, m), 7.29 (5H, s), 7.13-7.84 (4H, m).

【0074】実施例49と同様にして実施例50~55の化合物を得た。

実施例50  $\alpha$ -(ベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -[1-{2-(3,4-ジメトキシフェネチル)}-4-ピペリジニル]- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩

収率：78.7%

帯黄色粉末：融点185~186℃(分解)

IR $\nu$ KBr: 3048, 2940, 2492, 1770, 1690, 1608, 1592, 1556, 1518, 1454, 1420, 1376, 1342, 1260, 1240, 1172, 1158, 1144, 1026, 954, 888, 792, 764, 750 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-3.95 (15H, m), 3.84 (6H, s), 4.38-4.78 (2H, m), 6.77 (3H, s), 7.20-7.85 (4H, m).

【0075】実施例51  $\alpha$ -(5-メチルベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩

収率：84.1%

無色粉末：融点257~258℃(分解)

IR $\nu$ KBr: 2932, 2396, 1772, 1556, 1482, 1446, 1406, 1376, 1260, 1218, 1170, 1156, 1088, 1022, 956, 796, 756, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-3.90 (15H, m), 2.46 (3H, s), 4.34-4.47 (2H, m), 7.02-7.66 (3H, m), 7.25 (5H, s).

【0076】実施例52  $\alpha$ -(5-メトキシベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩

収率：34.8%

無色粉末：融点246~248℃(分解)

IR $\nu$ KBr: 3034, 2944, 2452, 2392, 1767, 1554, 1485, 1443, 1407, 1338, 1278, 1173, 1152, 1020, 960, 831, 807, 753, 699 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44-3.95 (15H, m), 3.18 (3H, s), 4.36-4.75 (2H, m), 6.75-7.76 (3H, m), 7.23 (5H, s).

【0077】実施例53  $\alpha$ -(5-クロルベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩

収率：38.2%

無色粉末：融点247~248℃(分解)

IR $\nu$ KBr: 3144, 3032, 2400, 1774, 1554, 1464, 1450, 1406, 1170, 1090, 1056, 802, 754, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46-3.95 (15H, m), 4.33-4.74 (2H, m), 7.06-7.79 (3H, m), 7.27 (5H, s).

【0078】実施例54  $\alpha$ -(5,6-ジメトキシベンズオキサゾール-2-イル)- $\alpha$ -{1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル}- $\gamma$ -ブチロラクトン

収率：62.1%

帯黄色アモルファス状物

IR $\nu$ KBr: 2944, 1767, 1554, 1486, 1407, 1338, 1024, 848, 756, 702 $\text{cm}^{-1}$ .

mass: 451 ( $\text{M}^+$ ).

【0079】実施例55  $\alpha$ -(ベンゾチアゾール-2-イル)- $\alpha$ -(1-フェネチル-4-ピペリジニル)- $\gamma$ -ブチロラクトン 塩酸塩

収率：46.8%

無色粉末：融点254~256℃(分解)

IR<sub>KBr</sub>: 3144, 3048, 2448, 2384, 1760, 1500, 1468, 1444, 1434, 1406, 1388, 1376, 1312, 1218, 1188, 1174, 1082, 1044, 1016, 1002, 958, 758, 728, 700, 682 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34-3.89 (15H, m), 4.32-4.74 (2H, m), 7.26 (5H, s), 7.11-8.14 (4H, m).

#### 【0080】製剤例1 カプセル剤

1カプセル当たり化合物H100mg、乳糖27.5mgおよびバレイショデンプン20mgを均一に混合し、更にステアリン酸マグネシウム2.5mgを加えて混合した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。

#### 製剤例2 錠剤

1錠当たり化合物H100mg、乳糖20mg、バレイショデンプン30mgおよび結晶セルロース20mgを均一に混合した後、50%エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース10mgを加えて造粒し、乾燥した後、カルメロースナトリウム15mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgを加えて混合し、圧縮成型した。

#### 【0081】

【発明の効果】 本発明の化合物は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を有し、かつ中枢作用との分離性に優れた化合物であり、脳血管障害もしくは脳循環障害、末梢循環障害等の循環器官疾患に有用である。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号
A61K 31/445	AED
C07D 413/06	211
417/06	211
417/14	211

FI	
A61K 31/445	AED
C07D 413/06	211
417/06	211
417/14	211

(72)発明者 鈴木 滋  
福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア  
エイヨー株式会社福島研究所内

(72)発明者 古城 健太郎  
福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア  
エイヨー株式会社福島研究所内

**NEW PIPERIDINE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND AGENT FOR CIRCULATORY ORGAN CONTAINING THE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP11080155  
**Publication date:** 1999-03-26  
**Inventor:** GOTO TAKAO; MANOME YOICHI;  
MURATA MUNeko; SUZUKI SHIGERU;  
KOJO KENTARO  
**Applicant:** TOA EIYOO KK  
**Classification:**  
**- International:** C07D413/06; A61K31/445; A61P7/02;  
A61P9/00; A61P9/06; A61P9/08;  
A61P9/10; A61P43/00; C07D413/14;  
C07D417/06; C07D417/14; C07D413/00;  
A61K31/445; A61P7/00; A61P9/00;  
A61P43/00; C07D417/00; (IPC1-7):  
C07D413/14; A61K31/445; C07D413/06;  
C07D417/06; C07D417/14  
**- european:**  
**Application number:** JP19970261096 19970910  
**Priority number(s):** JP19970261096 19970910

[Report a data error here](#)

**Abstract of JP11080155**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide the subject new compound having strong serotonin 2 receptor antagonistic action and excellent separation from central action and useful for the prevention and treatment of circulatory diseases. **SOLUTION:** This compound is expressed by formula I (R<1> and R<2> are each, H, a lower alkyl, a lower alkoxy or a halogen; X is O or S; A is CR<3> (CN), the group of formula II, etc.; R<3> is a lower alkyl, an alkenyl, etc.; (n) is 1-4), e.g. &alpha;-1-(2-phenethyl)-4-piperidylidene}benzoxazol-2-ylacetonitrile hydrochloride. The compound of formula III with a compound of the formula; R<3> Y (Y is a halogen) in the presence of a base. The compound of the formula I has strong platelet aggregation suppressing action especially by oral administration and is useful for the prevention and treatment of ischemic cardiopathy such as arrhythmia, heart failure, stenocardia and myocardial infarction, cerebrovascular disorders such as cerebral, infarction and transient ischemic attack, diseases caused by peripheral circulation disorder such as Raynaud disease and Buerger disease, hypertension, etc.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide